

Evaluación de la respuesta inmunológica a tres dosis de la vacuna contra la Hepatitis B en trabajadores de un hospital universitario portugués

Jorge Soares⁽¹⁾, Diana França⁽²⁾, João Raposo⁽³⁾, Maria Garcia⁽⁴⁾, Olena Shapovalova⁽⁵⁾, Ema Sacadura-Leite^(6,7,8)

¹Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

²Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

³Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

⁴Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal

⁵Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

⁶Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

⁷CISP-ENSP, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁸Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Correspondencia:

Jorge Soares

Dirección: Rua de São Bento, 680, 1250-223, Lisboa,
Portugal

Teléfono: +351 935 267 723

Correo electrónico: jorgefonsecasoares@gmail.com

La cita de este artículo es: Jorge Soares. Evaluación de la respuesta inmunológica a tres dosis de la vacuna contra la Hepatitis B en trabajadores de un hospital universitario portugués. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2021; 30(1): 57-62

RESUMEN.

Objetivos: Evaluar la respuesta a tres dosis de la vacuna contra la Hepatitis B en profesionales de la salud. Analizar su asociación con la edad, género, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), presencia de enfermedades crónicas y tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del AchBs.

Material y Métodos: estudio observacional, transversal. Muestra de trabajadores de un Hospital Universitario Portugués que realizaron medición del AchBs en 2018 y que tenían esquema de vacunación completo. El proceso clínico individual fue consultado. Fue aplicado el Test Mann-Whitney y Chi-cuadrado y se aceptó un nivel de significancia del 5%.

Resultados y Conclusiones: Analizamos resultados de 181 trabajadores, edad media 32,99 años (min. 20 - max. 64), la mayoría mujeres

EVALUATION OF THE IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO THREE DOSES OF THE HEPATITIS B VACCINE IN WORKERS OF A PORTUGUESE UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT

Objectives: evaluate the response to three doses of the Hepatitis B vaccine in healthcare workers. Analyze its association with age, gender, smoking, body mass index (BMI), presence of chronic diseases and time elapsed between vaccination and the measurement of AchBs.

Material and Methods: observational, cross-sectional study. Sample of workers from a Portuguese University Hospital who measured AchBs in 2018 and who had a complete vaccination scheme. The individual clinical process was consulted. The Mann-Whitney and Chi-square test were applied and a significance level of 5% was accepted.

(76,80%). El AcHBs fue positivo en 140 (77.35%) y negativo en 41 (22.65%). La presencia de enfermedades crónicas mostró asociación estadísticamente significativa con AcHBs negativo tras un esquema de vacunación completo.

Palabras clave: Hepatitis B; anticuerpos contra la hepatitis B; vacuna contra la hepatitis B; trabajadores sanitarios.

Results and Conclusions: We analyzed the results of 181 workers, mean age 32.99 years (min. 20 - max. 64), the majority women (76.80%). The AcHBs was positive in 140 (77.35%) and negative in 41 (22.65%). The presence of chronic diseases showed a statistically significant association with negative AcHBs after a complete vaccination scheme.

Key words: Hepatitis B; Hepatitis B Antibodies; Hepatitis B Vaccine; Healthcare Workers

Fecha de recepción: 31 de julio de 2020

Fecha de aceptación: 3 de abril de 2021

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un agente biológico que constituye un grave problema de salud a nivel mundial, siendo un importante riesgo laboral para los trabajadores sanitarios, gracias a la exposición accidental a la sangre u otros fluidos corporales de pacientes infectados^(1,2,3).

Asimismo, se trata de una de las principales causas de hepatitis aguda y crónica, lo que conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer de hígado^(4,5). El esquema de vacunación clásico consiste en 3 dosis, no obstante, este esquema solo confiere protección a cerca del 95% de los individuos⁽⁶⁾. Por este motivo, es muy importante confirmar la inmunidad para la Hepatitis B de los trabajadores con este tipo de riesgo biológico, a través de la determinación del título del anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB (anti-HBs)⁽⁶⁾.

Los niveles de anticuerpo anti-HBs (AcHBs) iguales o superiores 10 mUI/ml son considerados protectores contra la enfermedad^(7,8). Además, estudios demuestran que la memoria inmunológica puede persistir después del paciente ser infectado o vacunado, incluso si el título de anti-HBs disminuye por debajo de 10 mUI/ml. Esta memoria inmunológica puede ser confirmada a través de una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna contra el VHB^(9,10).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras entidades sanitarias no recomiendan las vacunas de refuerzo como un procedimiento de rutina para los ciudadanos sanos que recibieron esquemas de vacunación completos contra la hepatitis B en la infancia⁽¹¹⁾. No obstante, la monitorización del título del AcHBs en el suero y la administración eventual de una dosis de refuerzo

podrá ser necesaria en personas con riesgo de exposición, como trabajadores sanitarios^(7,12).

De otro modo, estudios mostraron que la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B es peor en adultos mayores, hombres, fumadores y personas con enfermedades crónicas⁽¹³⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta a tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B, y estudiar su asociación con la edad, género, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), presencia de enfermedades crónicas y tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del AchBs.

Material y Métodos

Fue realizado un estudio observacional y transversal, con un componente descriptivo y un componente analítico para estudiar asociaciones entre variables. Se obtuvo una muestra de una población de trabajadores de un Hospital Universitario Portugués, los cuales tenían realizada titulación del AchBs durante el año de 2018 y tenían esquema de vacunación completo. La información se recopiló a través de la consulta del archivo clínico electrónico de cada trabajador. Las variables recogidas fueron el género, edad, resultado de la titulación del AchBs, tabaquismo, presencia de enfermedades crónicas, IMC y tiempo transcurrido entre la vacunación y la dosificación del AchBs.

Fue aplicado el test de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas edad y tiempo transcurrido entre la vacunación y la dosificación del AchBs en la muestra. Como no se verificó una normalidad en esas variables en la muestra, se procedió a la aplicación del test de Mann-Whitney para estudiar la relación entre las variables cuantitativas y el resultado del AchBs. El test de Chi-cuadrado fue utilizado para estudiar la relación entre las variables cualitativas. Se aceptó un nivel de significancia del 5%. El programa informático para procesamiento de los datos fue el SPSS.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 181 trabajadores, compuesta por 139 (76,80%) mujeres y 42 (23,20%) hombres

(Tabla 1). La mediana fue de 27 años (min. 20 – max. 64). Ciento veinte y ocho (71,91%) de los trabajadores eran no fumadores y 50 (28,09%) fumadores. Hubo 111 (63,07%) trabajadores con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y 65 (36,93%) trabajadores con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Además, hubo 120 (66,30%) trabajadores sin enfermedades crónicas y 61 (33,70%) con la presencia de ellas. En los trabajadores con enfermedades crónicas, las enfermedades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (22,95%), asma (21,31%), hipotiroidismo (14,75%) y gastritis crónica (9,84%). No fue posible recopilar información acerca del tabaquismo en 3 trabajadores y tampoco se pudo obtener información acerca del IMC en 5 trabajadores.

El AchBs fue positivo en 140 (77,35%) y negativo en 41 (22,65%) trabajadores.

En el grupo de los trabajadores con AchBs negativo, el resultado tuvo un porcentaje mayor en hombres (24,39%), fumadores (33,33 %), trabajadores con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (40,00%) y trabajadores con enfermedades crónicas (51,22 %), en comparación con el grupo de trabajadores con AchBs positivo. Esta información puede ser consultada con mayor detalle en la Tabla 2. Además, en el grupo que tuvo resultado negativo se verificó una media de edades más alta (37,17), en comparación con los trabajadores con AchBs positivo (31,77), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,112$).

A pesar del porcentaje de trabajadores fumadores con AchBs negativo (33,33 %) ha sido mayor en comparación con la frecuencia de fumadores con AchBs positivo (26,62 %) no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0,410$).

En lo que respecta al género, aunque el resultado negativo fue más frecuente en hombres (24,39 %) en comparación con hombres con AchBs positivo (22,86%), no se verificó una diferencia estadísticamente significativa entre géneros ($p=0,838$). De igual manera, se verificó que el porcentaje de trabajadores con AchBs negativo y con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (40,00%) fue superior comparativamente con los trabajadores con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y con AchBs positivo (36,03%), sin

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA EN ESTUDIO.

	N	%
Hombres	42	23,20
Mujeres	139	76,80
Fumantes	50	28,09
No fumantes	128	71,91
IMC \geq 25 kg/m ²	65	36,93
IMC <25 kg/m ²	111	63,07
Con enfermedades crónicas	61	33,70
Sin enfermedades crónicas	120	66,30
AChBs positivo	140	77,35
AChBs negativo	41	22,65

embargo con ausencia de significación estadística ($p=0,647$).

Se verificó aún que la media del tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del AChBs fue superior en el grupo de trabajadores con AChBs negativo (207,37 semanas), en comparación con los trabajadores con AChBs positivo (183,62 semanas). No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.475$).

Por otro lado, la presencia de enfermedades crónicas fue más prevalente en el grupo de trabajadores con AChBs negativo (51,22%) en comparación con los trabajadores con dichas enfermedades y AChBs positivo, (28,57%) y esta diferencia, si, con significación estadística ($p=0,007$).

Discusión

En lo que respeta a este estudio realizado, se constató que puede existir diversos factores que pueden condicionar la respuesta inmunológica a la vacuna contra la hepatitis B, aunque solo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en relación con la existencia de enfermedades crónicas. Entre ellos, los individuos con AChBs negativo tras un esquema de vacunación completo tenían edad más elevada, así como está descrito en otros estudios^(13,14,15,16,17). Sin embargo, en nuestro estudio, la diferencia no tuvo significación estadística.

Aunque el número de trabajadores del género femenino sea más frecuente, se obtuvo que entre

los trabajadores que tuvieron AChBs negativo, la frecuencia de hombres era mayor, información también concordante con otros estudios previamente realizados^(13,15,16). Esto puede ocurrir gracias a la producción de Interleucina-10 (IL-10) por monocitos activados por estrógenos, induciendo una secreción de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) a través de las células B⁽¹⁸⁾. Por otro lado, es sabido que la testosterona puede perjudicar la producción de IgG e IgM a través de los linfocitos B, así como restringe la producción de IL-6 a partir de los monocitos en circulación⁽¹⁹⁾.

Con respecto al tabaquismo, se sabe que fumar puede originar una serie de alteraciones de la función del sistema inmunitario, no totalmente estudiadas actualmente⁽²⁰⁾. La nicotina restringe la respuesta celular de formación de anticuerpos dañando la vía mediada por antígenos de las células T y la respuesta intracelular del calcio⁽¹³⁾. De este modo, y en concordancia con otros estudios, se verificó que entre los trabajadores con AChBs negativo, la frecuencia de fumantes fue mayor, en comparación con los individuos con AChBs positivo^(13,15,20).

En relación al IMC, es conocido que la obesidad, tal como otras alteraciones que puedan originar estadios de desnutrición, alteran la función del sistema inmunológico, cambiando los contajes de leucocitos, bien como las respuestas inmunes mediadas a nivel celular⁽²¹⁾. De este modo, se confirmó que la frecuencia de IMC individuos con AChBs negativo fue mayor en los individuos con IMC \geq 25 kg/m²,

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO EN LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ACHBS.

	ACHBs positivo	ACHBs negativo	p
Hombres	32 (22,86 %)	10 (24,39 %)	0,838*
Mujeres	108 (77,14 %)	31 (75,61 %)	
Fumadores	37 (26,62 %)	13 (33,33 %)	0,410*
No fumadores	102 (73,38 %)	26 (66,67%)	
IMC \geq 25 kg/m ²	49 (36,03 %)	16 (40,00%)	0,647*
IMC <25 kg/m ²	87 (63,97%)	24 (60,00%)	
Con enfermedades crónicas	40 (28,57%)	21 (51,22 %)	0,007*
Sin enfermedades crónicas	100 (71,43%)	20 (48,78 %)	
Media de edades	31,77	37,17	0,112**
Media del tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del ACHBs (semanas)	183,62	207,37	0,475**
* Test de Chi-cuadrado ** Test de Mann-Whitney			

información también descrita en otros estudios previos^(13,11,15,17).

Las enfermedades crónicas conllevan una inflamación subyacente, induciendo estrés oxidativo, con una consecuente reducción de la capacidad antioxidante a nivel celular. La sobreproducción de radicales libres daña los ácidos grasos y las proteínas de las membranas celulares, resultando en la alteración de su función de una forma inalterable, dañado el sistema inmunológico y la respuesta inmunitaria^(21,17). Asimismo, se verificó que la frecuencia de trabajadores con enfermedades fue mayor en el grupo de los que tenían ACHBs negativo, información ya descrita^(13,22). Los niveles de ACHBs disminuyen con el paso del tiempo; es sabido que más de un 60% de los individuos que tuvieran una respuesta favorable a la vacunación tendrán un descenso antigénico en los 15 años siguientes⁽²³⁾. En este estudio, se encontró que la media del tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del ACHBs fue mayor en los trabajadores con ACHBs negativo, confirmando de este modo la información anterior.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, se puede considerar el tamaño reducido de la muestra, comparativamente con el número de trabajadores presente en el hospital (cerca de 5500). Es posible

que sea atribuible a este aspecto la ausencia de significación estadística para las variables género, tabaquismo, IMC y tiempo transcurrido entre la vacunación y la medición del ACHBs. Otra limitación se relaciona con el hecho de que se trata de una muestra por conveniencia. Además, la información clínica recopilada depende siempre de la calidad de los registros clínicos realizados. Hay que remarcar que se trata de un estudio transversal, por lo que no es posible asumir una relación causa-efecto, solo se puede observar una asociación entre las variables en estudio.

Bibliografía

1. Grazzini M, Arcangeli G, Mucci N, Bonanni P, Bini C, Bechini A, et al. High chance to overcome the non-responder status to hepatitis B vaccine after a further full vaccination course: results from the extended study on healthcare students and workers in Florence, Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;16(4):949-54.
2. Limia Sánchez A, Rivera Ariza S, Alonso Navarro JA, Urbiztondo Perdices L. Vacunación en trabajadores sanitarios. *Minist Sanid y Serv Soc e Igual.* 2017;105:1-35.

3. Stefanati A, Bolognesi N, Sandri F, Dini G, Massa E, Montecucco A, et al. Long-term persistency of hepatitis B immunity: An observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. *J Prev Med Hyg.* 2019;60(3):E184-90.
4. Romanò L, Galli C, Tagliacarne C, Tosti ME, Velati C, Fomiatti L, et al. Persistence of immunity 18-19 years after vaccination against hepatitis B in 2 cohorts of vaccinees primed as infants or as adolescents in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(5):981-5.
5. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(4):805-16.
6. Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho. Comissão de Trabalho em Hospitais. Acidentes de Trabalho com exposição a sangue e outros fluidos orgânicos. 2ª revisão (marzo 2017). SPMT: Lisboa, 2017. 1-29. Disponible en: https://595f1784567a4ebc8f5e874332227bba.filesusr.com/ugd/a7d6ed_8272a838e7c3426cbcb12a43e4dbd02a.pdf
7. Romanò L, Galli C, Tagliacarne C, Zanetti AR. Lessons learnt over two decades of vaccination against hepatitis B in Italy. *J Prev Med Hyg.* 2015;56(1):E12-14.
8. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *AJIC Am J Infect Control.* 1989;17(3):172-80.
9. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: An Italian multicentre study. *Lancet.* 2005;366(9494):1379-84.
10. Plotkin S, Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):68-75.
11. Zhao YL, Pan LL, Hao ZY, Jin F, Zhang YH, Li MJ, et al. Immune response to different types of hepatitis B vaccine booster doses 2-32 years after the primary immunization schedule and its influencing factors. *Int J Infect Dis.* 2020;93(January):62-7.
12. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: Implications for policy on booster vaccination. *Vaccine.* 1996;14(11):1019-27.
13. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.* 2016;6(May):1-12.
14. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1368-75.
15. Wood RC, Macdonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk Factors for Lack of Detectable Antibody Following Hepatitis B Vaccination of Minnesota Health Care Workers. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(24):2935-9.
16. Mitrovica S, Značaj Starosti I, Pola Za Izostanak Imunog Odgovora Na Vakcinaciju Protiv Hepatitisa B. 2008;136:33-7.
17. Real Delor RE. Respuesta inadecuada a la vacuna contra la hepatitis B en personal de salud del Hospital Nacional, Paraguay. *Rev Fac Cienc Med.* 2018;75(3):150-5.
18. Naoko Kanda KT. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(2 II):282-8.
19. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 1996;106(2):410-5.
20. Winter AP, Follett EAC, McIntyre J, Stewart J, Symington IS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1994;12(9):771-2.
21. De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):332-8.
22. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. Vol. 55, *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2006.
23. Hepatitis b foundation. Hepatitis B Foundation: Vaccine Non-Responders [Internet]. Disponible en: <https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/vaccination/vaccine-non-responders/>